

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 4 - Número 2 | AÑO 2020

¿Es posible observar hipertrigliceridemia grave en la diabetes tipo 2?

*Dr. Walter Masson, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Daniel Siniawski, Dr. Juan Damonte,
Dra. Ana Halsband, Dr. Ramiro Barolo, Dr. Miguel Scaramal*

Efecto selectivo de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo lipídico

Dra. Marianela Ackerman, Dr. Edgardo Serra, Dr. Juan Patricio Nogueira

Fisiopatología y tratamiento de la hiperlipidemia
en la glucogenosis tipo I-a

Dra. Silvina Cuartas, Dra. María E. Pérez Torre

2

Volumen 4
Año 2020

Revista de la Sociedad Argentina de LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Directores adjuntos

Corral, Pablo
Elikir, Gerardo
Masson, Walter

Directores asociados

Aimone, Daniel
Berg, Laura
Brites, Fernando
Esteban, Eduardo
Lorenzatti, Alberto
Lozada, Alfredo
Rey, Ricardo
Rivas, Juan Carlos
Schreier, Laura
Siniawski, Daniel
Spitz, Bernardo
Vilariño[†], Jorge

Editores asociados

Berg, Gabriela
Brites, Fernando
Bañares, Virginia

Editores internacionales

Santos, Raúl (Brasil)
Alonso, Rodrigo (Chile)
Cuevas, Ada (Chile)
Badimon, Juan José (EE.UU.)
Valero, René (Francia)

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 4 N° 2, año 2020

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Domicilio legal

Ambrosio Olmos 820, (X5000JGQ)
Ciudad de Córdoba, Argentina
Tel.: 351-400-0000
E-mail: info@lipidos.org.ar

ISSN

2545-837X

Edición: Junio 2020

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Arias 2624 (C1429DXT)

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 54 11 4702 1011

www.siic.salud.com

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

La veracidad de la información sometida y de los datos es responsabilidad exclusiva de los autores y podría no expresar opinión o información alguna de IVAX Argentina S.A. o las empresas pertenecientes al mismo grupo. Este es un medio informativo sólo para los profesionales de la salud. Los datos presentados son meramente informativos, por lo que no deberán ser utilizados para fines diagnósticos ni terapéuticos. Distribución gratuita en Argentina.

Índice

- COMENTARIO DEL EDITOR 19 **Dr. Juan Patricio Nogueira**
- ARTÍCULO ORIGINAL 21 **¿Es posible observar hipertrigliceridemia grave en la diabetes tipo 2?**
Dr. Walter Masson, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Daniel Siniawski, Dr. Juan Damonte, Dra. Ana Halsband, Dr. Ramiro Barolo, Dr. Miguel Scaramal
- ARTÍCULO ORIGINAL 29 **Efecto selectivo de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo lipídico**
Dra. Marianela Ackerman, Dr. Edgardo Serra, Dr. Juan Patricio Nogueira
- CASO CLÍNICO 34 **Fisiopatología y tratamiento de la hiperlipidemia en la glucogenosis tipo I-a**
Dra. Silvina Cuartas, Dra. María E. Pérez Torre

Estimados Lectores

En esta, nuestra segunda edición del cuarto volumen de la *Revista Argentina de Lípidos*, contamos con dos artículos originales y un caso clínico.

En el primer artículo original se analizaron las posibles causas de hipertrigliceridemia grave en la diabetes tipo 2, con valores de corte superiores a 1000 mg/dl; así, se determinó que la obesidad, la farmacoterapia, la insuficiencia renal crónica y el mal control glucémico son determinantes de la presencia de hipertrigliceridemia grave; además, se halló que el fibrato es la primera línea terapéutica.

El segundo artículo original trata sobre el impacto que tiene la cirugía bariátrica en el metabolismo lipídico; para ello, se compararon pacientes operados por *bypass* gástrico o por gastrectomía *sleeve*, también denominada manga gástrica, a los 18 meses de la intervención. Se halló un efecto específico y selectivo del *bypass* gástrico, que mostró la reducción de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol total. En cambio, la disminución del nivel de triglicéridos y el aumento de las lipoproteínas de alta densidad fueron comunes a ambas técnicas. Estos resultados podrían indicar un beneficio adicional del *bypass* gástrico en pacientes con hipercolesterolemia. Por análisis multivariado, la disminución de las LDL se asoció en un 62% con la reducción de la insulina, en tanto que la recuperación de la sensibilidad a la insulina explicaría parte de la normalización de este parámetro.

Por último, presentamos un caso clínico ilustrativo sobre el tratamiento lipídico en una paciente con glucogenosis tipo I, una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, que se caracteriza por dislipidemia mixta e hipoglucemia desde la infancia.

Les deseo una buena lectura en esta segunda edición del cuarto volumen de la *Revista Argentina de Lípidos*.

Dr. Juan Patricio Nogueira
Director

¿Es posible observar hipertrigliceridemia grave en la diabetes tipo 2?

Is it possible to observe severe hypertriglyceridemia in type 2 diabetes?

Dr. Walter Masson¹, Dr. Emiliano Rossi¹, Dr. Daniel Siniawski¹, Dr. Juan Damonte¹, Dra. Ana Halsband¹, Dr. Ramiro Barolo¹, Dr. Miguel Scaramal¹

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: La hipertrigliceridemia en la diabetes suele ser leve a moderada. Es posible observar pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia grave, aunque este aspecto es menos explorado.

Objetivos: En primer lugar, identificar las características clínicas de los pacientes con hipertrigliceridemia grave y diabetes tipo 2; en segundo lugar, analizar el tratamiento instaurado por el médico en cada caso.

Métodos: Se realizó un estudio de corte transversal a partir de la historia clínica electrónica. Se incluyeron todos los pacientes > 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 y una determinación en sangre de triglicéridos ≥ 1000 mg/dl. Se identificaron variables clínicas y de laboratorio. Se analizó la conducta de los médicos tratantes en los 6 meses posteriores al hallazgo lipídico.

Resultados: Se incluyeron 126 pacientes (media de edad: 52 ± 10.8 años; 76.2% de hombres). La mediana de triglicéridos fue 1357 mg/dl (rango intercuartílico: 1145-1762). Las causas secundarias adicionales de hipertrigliceridemia más frecuentemente encontradas fueron la obesidad (54.8%), el tratamiento con determinados fármacos (11.1%) y la insuficiencia renal crónica (9.5%). Los pacientes con peor control glucémico (hemoglobina glucosilada) mostraron niveles más elevados de triglicéridos. Se recomendó realizar actividad física y se derivó a un nutricionista en el 38.9% y 36.5% de los casos, respectivamente. Los fibratos fueron los fármacos más indicados luego de conocer el resultado de laboratorio. Pocos pacientes recibieron una combinación de hipolipemiantes o ácidos grasos omega-3.

Conclusión: Nuestro trabajo mostró que la presencia de hipertrigliceridemia grave en pacientes con diabetes tipo 2 es posible. Las medidas terapéuticas instauradas por los médicos fueron insuficientes.

PALABRAS CLAVE: hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad, tratamiento.

Abstract

Introduction: Hypertriglyceridemia in diabetes is usually mild to moderate. It is possible to observe diabetic patients with severe hypertriglyceridemia, although it is less explored.

Objectives: 1) to identify the clinical characteristics of patients with severe hypertriglyceridemia, and type II diabetes; 2) to analyze the treatment established by the physicians in each case.

Methods: A cross-sectional study was developed from the electronic medical record. All patients > 18 years with a diagnosis of type II diabetes and a blood determination of triglycerides ≥ 1000 mg / dl were included. Clinical and laboratory variables were identified. The behavior of the physicians in the 6 months after the lipid finding was analyzed.

Results: A total of 126 patients were included (mean age 52 ± 10.8 years, men 76.2%). The median triglyceride was 1357 mg/dl (interquartile range 1145-1762). The additional secondary causes of hypertriglyceridemia most frequently found were obesity (54.8%), the use of drugs (11.1%) and chronic renal failure (9.5%). Patients with poor glycemic control (HbA_{1c}) showed higher triglyceride levels. Physical activity was recommended, and a nutritionist was referred in 38.9% and 36.5% of patients, respectively. Fibrates were the most indicated drugs after knowing the laboratory result. Few patients received lipid-lowering therapy combination or omega-3 fatty acids.

Conclusion: Our work showed that the presence of severe hypertriglyceridemia in patients with type II diabetes is possible. The therapeutic measures established by the doctors were insufficient.

KEYWORDS: hypertriglyceridemia, diabetes, obesity, treatment.

INTRODUCCIÓN

El aumento en el nivel de triglicéridos (TG) es un patrón lipídico frecuentemente observado en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2). Si bien hay varias denominaciones en la literatura, una de las más aceptadas para definir hipertrigliceridemia grave es cuando el nivel de TG supera los 1000 mg/dl.

La hipertrigliceridemia grave es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria¹ y, además, se asocia con mayor riesgo de pancreatitis aguda.² En la población general, la prevalencia suele ser baja y varía entre el 0.1% y 0.4%.³⁻⁵

La hipertrigliceridemia observada en pacientes con DBT2 es frecuentemente leve a moderada. Sin embargo, la gravedad de la dislipidemia está fuertemente relacionada con el control metabólico, la resistencia a la insulina, la obesidad central, la presencia de esteatohepatitis y el sedentarismo. Algunos factores adicionales, como el consumo de alcohol, la insuficiencia renal crónica, ciertos fármacos o el hipotiroidismo, pueden magnificar este patrón lipídico en la población con diabetes. Asimismo, la tendencia de aumento de los TG puede estar influenciada por cierta susceptibilidad genética.

En el contexto de la hipertrigliceridemia, la lipasa pancreática actúa sobre los TG presentes en el páncreas y los convierte en ácidos grasos libres. Cuando sus niveles aumentan por encima de 10 mmol/l (885 mg/dl), la albúmina se satura y los ácidos grasos libres en el páncreas producen una reacción inflamatoria que incrementa el riesgo de pancreatitis aguda.⁶ Algunos informes sugieren que la diabetes es un marcador de riesgo para presentar pancreatitis en el contexto de hipertrigliceridemia grave.⁷

La estrategia terapéutica de la hipertrigliceridemia, más aún cuando es grave, representa un verdadero desafío clínico. El tratamiento inicial en los pacientes con hipertrigliceridemia grave se basa en mejorar los hábitos alimentarios, aumentar la actividad física, controlar el peso corporal y corregir todas las causas secundarias.⁸ En el caso de los pacientes con diabetes, es indispensable optimizar el control metabólico. Más allá de la hipertrigliceridemia, la

mayoría de los pacientes con diabetes debe recibir estatinas para disminuir el riesgo cardiovascular. Asimismo, los complementos de ácidos grasos polinsaturados omega-3, los fibratos y, en menor medida, la niacina, constituyen las medidas farmacológicas más frecuentemente utilizadas en este contexto clínico.⁹⁻¹¹ Sin embargo, como sucede en otras enfermedades crónicas, se observa un subtratamiento en este grupo de pacientes.¹²⁻¹⁴

Nuestro grupo de trabajo previamente analizó las características de una población con hipertrigliceridemia grave, en general, y una población con hipertrigliceridemia grave y obesidad, en particular.^{15,16} En este trabajo, focalizamos el análisis en la población con DBT2.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: en primer lugar, identificar las características clínicas de los pacientes con hipertrigliceridemia grave y DBT2; en segundo lugar, analizar el tratamiento instaurado por el médico en cada caso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal a partir de los datos reunidos en una base de datos secundaria (historia clínica electrónica) que constituye el repositorio único de datos hospitalarios. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DBT2 y una determinación en sangre de TG \geq 1000 mg/dl. Se reunió información de las siguientes variables al momento de la medición del perfil lipídico: edad, sexo, antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial, índice de masa corporal, tratamiento farmacológico, creatininemia, glucemia, tirotropina (TSH) ultrasensible, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta (HDLc) y de baja densidad (LDLc) y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Se obtuvo información sobre los antecedentes de pancreatitis y de enfermedad cardiovascular.

Se analizó la conducta de los médicos tratantes en los 6 meses posteriores al hallazgo de hipertrigliceridemia grave, analizando el esquema terapéutico instaurado, la indicación formal de actividad física y si hubo o no derivación al servicio de nutrición.

En cuanto al análisis estadístico, se exploró la normalidad de las variables. Los datos continuos

entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* de Student si la distribución de las variables era normal o con la prueba de Mann-Whitney si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ y se trabajó con pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (StataCorp LP, College Station, TX).

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las guías de buenas prácticas clínicas y las normativas éticas vigentes. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

RESULTADOS

Se incluyeron 126 pacientes con hipertrigliceridemia grave (media de edad: 52.0 ± 10.8 años; 76.2% de sexo masculino). El 18.3% y 60.3% de los pacientes fumaba activamente o tenía antecedente de hipertensión arterial, respectivamente. Solo el 12.7% de la población tenía antecedentes cardiovasculares (prevención secundaria). El nivel promedio de TG fue de 1604.6 ± 720.6 mg/dl (mediana: 1357.5 mg/dl; rango intercuartílico: 1145-1762). Las características de la población pueden observarse en la Tabla 1.

Se encontró antecedente de pancreatitis aguda solo en el 2.4% de la población.

En el 66.7% de los pacientes se halló una causa secundaria adicional a la diabetes que justificara la hipertrigliceridemia. Dicho porcentaje fue del 27.8% si excluimos a la obesidad, situación clínica emparentada de manera muy frecuente con la diabetes. Las causas secundarias más frecuentemente encontradas fueron la obesidad (54.8%), el tratamiento con determinados fármacos (11.1%) y la insuficiencia renal crónica (9.5%).

Dentro de los fármacos relacionados con la dislipidemia, las tiazidas (50%), los beta bloqueantes (35.7%) y los corticoides (7.1%) fueron los más frecuentemente hallados. Excepto por el hipotiroidismo, que se observó con más frecuencia

Tabla 1. Características de la población.

| Variables continuas | Media (desviación estándar) |
|--|-----------------------------|
| Edad, años | 52.0 (10.8) |
| Triglicéridos, mg/dl | 1604.6 (720.6) |
| Colesterol total, mg/dl | 318.7 (132.9) |
| HDLc, mg/dl | 34.0 (14.6) |
| no-HDLc, mg/dl | 276.9 (125.2) |
| Creatininemia, mg/dl | 1.1 (1.1) |
| Glucemia, mg/dl | 215.9 (100.6) |
| Índice de masa corporal, kg/m ² | 31.6 (4.9) |
| HbA _{1c} , % | 9.1 (2.3) |
| Variables categóricas | % |
| Sexo masculino | 76.2 |
| Hipertensión arterial | 60.3 |
| Tabaquismo activo | 18.3 |
| Tratamiento hipolipemiante basal | |
| Estatinas | 29.4 |
| Fibratos | 25.4 |
| Niacina | 0.8 |
| Ácidos grasos omega-3 | 3.2 |
| Prevención secundaria | 12.7 |
| Antecedentes de pancreatitis | 2.4 |
| Tratamiento hipoglucemiante | |
| Metformina | 78.8 |
| Insulina | 30.2 |
| Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 | 25.2 |
| Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 | 7.9 |
| Agonistas del GLP-1 | 4.0 |
| Sulfonilureas | 9.5 |
| Tiazolidindionas | 2.4 |

HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada.

en las mujeres, no hubo diferencias en la mayoría de las causas secundarias adicionales encontradas entre ambos sexos. Las causas que podrían magnificar la

hipertrigliceridemia en nuestra población pueden observarse en la Tabla 2.

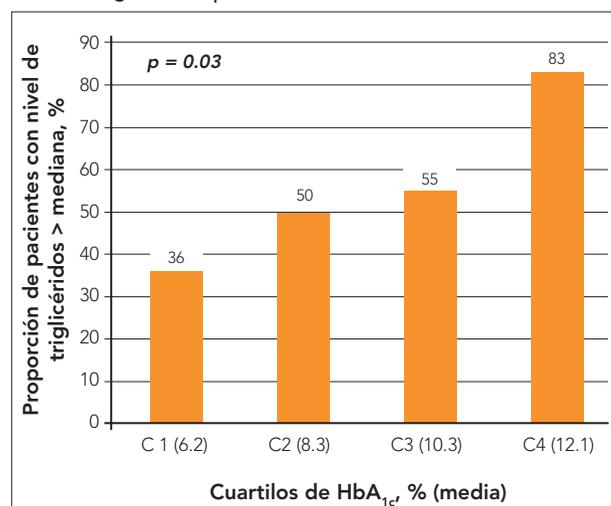
Tabla 2. Causas secundarias de hipertrigliceridemia.

| Causas, % | Población total n = 126 | Mujeres n = 30 | Varones n = 96 | p* |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Insuficiencia renal crónica | 9.5 | 16.7 | 7.3 | 0.12 |
| Hipotiroidismo | 8.7 | 23.3 | 4.2 | 0.001 |
| Obesidad | 54.8 | 53.3 | 55.2 | 0.85 |
| Consumo de alcohol | 0.8 | 0 | 1.0 | 0.76 |
| Fármacos | 11.1 | 13.3 | 10.4 | 0.66 |

* Diferencia entre ambos sexos.

Los pacientes con peor control glucémico (HbA_{1c}) mostraron niveles más elevados de TG (Figura 1).

Figura 1. Relación entre el control metabólico (cuartiles de hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]) y proporción de sujetos con nivel de triglicéridos por encima de la mediana.



Al momento de la inclusión al estudio, el 25.4% de los sujetos recibía fibratos. De ellos, el fenofibrato en dosis de 200 mg/día (50%) o 300 mg/día (27.8%) fueron los esquemas más utilizados. Al momento de la determinación, 4 pacientes recibían ácidos grasos omega-3 (en dosis de 1 g/día), mientras que solo un paciente utilizaba ácido nicotínico.

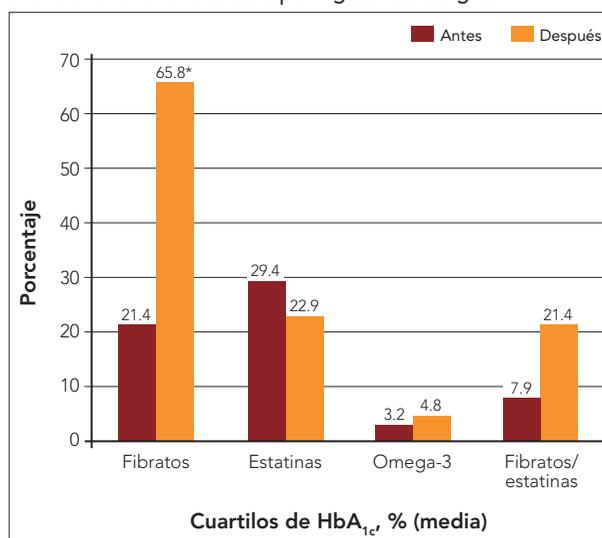
Entre los pacientes tratados con estatinas (29.4%), los esquemas terapéuticos diarios más utilizados fueron 20 mg de atorvastatina (22.7%), 10 mg de simvastatina (22.7%), 10 mg de atorvastatina

(18.2%), 10 mg de rosuvastatina (18.2%) y 5 mg de rosuvastatina (13.6%).

Luego de conocer el resultado de laboratorio se observó una recomendación formal de actividad física en el 38.9% de los pacientes, mientras que se detectó una derivación al servicio de nutrición en el 36.5% de la población.

Los cambios en la prescripción de fármacos con eficacia demostrada en la hipertrigliceridemia, efectuados por los médicos tratantes luego de conocer el valor de TG, pueden observarse en la Figura 2.

Figura 2. Utilización de fármacos antes y después de conocerse el resultado de hipertrigliceridemia grave.



* p < 0.001

En la población en la que se indicaron fibratos luego de conocerse el resultado del análisis, los esquemas terapéuticos más prescriptos fueron 200 mg/día de fenofibrato (38.8%), 300 mg/día de fenofibrato (24.1%), 900 mg/día de gemfibrozil (15.4%), 1200 mg/día de gemfibrozil (5.8%) y 400 mg de bezafibrato (5.8%). En 3 pacientes se observó la combinación no recomendada entre gemfibrozil y estatinas.

Pocos pacientes (4.7%) recibieron la indicación de ácidos grasos omega-3; en todos los casos, la dosis prescripta fue la de 1 g/día. Todos los pacientes tratados con ácidos grasos omega-3 recibían concomitantemente fibratos, y uno de ellos, además, estatinas (triple terapia).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se han descrito las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con DBT2 e hipertrigliceridemia grave, analizando las conductas terapéuticas instauradas por los médicos tratantes ante este cuadro clínico.

La dislipidemia es un factor de riesgo frecuentemente encontrado en los pacientes con diabetes, que afecta aproximadamente al 72% a 85% de los pacientes.¹⁷

La dislipidemia característica de la población diabética incluye el aumento en el nivel de TG y el descenso en la concentración de HDLc. Asimismo, se destacan cambios cualitativos en el perfil lipídico: aumento de las partículas de LDL pequeñas y densas, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) muy ricas en TG, dislipidemia posprandial y cambios en la funcionalidad de las partículas de HDL.^{18,19} La resistencia a la insulina parece estar involucrada en los cambios fisiopatológicos de la dislipidemia característica de la diabetes.²⁰

La hipertrigliceridemia asociada con la diabetes suele ser leve a moderada, aunque en algunos casos puede ser grave.^{21,22} La presencia de condiciones genéticas predisponentes o de ciertos factores asociados pueden favorecer el aumento desmedido en el nivel de TG. En nuestro trabajo, la obesidad fue un factor adicional encontrado en una gran proporción de pacientes. Esta situación observada en nuestra población es frecuentemente informada por otros investigadores.²³ Sin embargo, otros factores de predisposición, como la insuficiencia renal, el tratamiento con ciertos fármacos, como las tiazidas o los beta bloqueantes, o el hipotiroidismo también se encontraron en nuestro trabajo. A diferencia de otras publicaciones, en nuestro análisis se observó un bajo porcentaje de pacientes en los que el consumo de alcohol se asoció con la hipertrigliceridemia.²⁴ Probablemente, el subregistro en la historia clínica de este hábito en nuestro ámbito podría explicar las diferencias.^{25,26}

Los valores de TG en nuestra población (mediana: 1357.5 mg/dl y media: 1604.6 mg/dl) fueron más elevados que los de un registro español que, al igual que nuestro trabajo, incluyó sujetos con un nivel de TG > 1000 mg/dl (media:

965 mg/dl).²⁴ En consecuencia, nuestra población representa un grupo selecto de sujetos con DBT2 e hipertrigliceridemia grave.

La subutilización de los fármacos con eficacia demostrada en la prevención cardiovascular, como las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o la aspirina, ha sido previamente informada.^{27,28} Sin embargo, la cantidad de datos sobre el tratamiento hipolipemiente utilizado en el contexto de hipertrigliceridemias graves en pacientes con diabetes es más limitada.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia grave tiene como objetivo principal disminuir el valor de los TG a menos de 500 mg/dl, para reducir el riesgo de pancreatitis aguda. Es relevante ajustar el control glucémico y reducir la ingesta de grasas, hidratos de carbono simples y alcohol. Con respecto al control metabólico, en nuestro trabajo, los pacientes con un nivel más elevado de HbA_{1c} mostraron mayores niveles de TG.

En cuanto al tratamiento, se aconseja la utilización de fibratos con el agregado de ácidos grasos omega-3 o sin él. En este último caso, las dosis deben ser adecuadas para lograr un impacto clínicamente relevante (> 4 g/día). Algunos pacientes pueden beneficiarse con una terapia triple (o cuádruple si reciben estatinas) con el agregado de niacina, aunque teniendo en cuenta los resultados negativos de los últimos ensayos clínicos, su uso ha disminuido considerablemente.^{22,23}

Un problema frecuente en este contexto, dadas las posibles interacciones farmacológicas, es qué hacer con el uso de estatinas. En pacientes con diabetes, las estatinas han demostrado reducir los eventos vasculares graves en forma significativa, incluidas la mortalidad coronaria y la mortalidad total.²⁹ Sin embargo, un punto que solemos considerar los médicos, cuando pensamos en combinar fibratos con estatinas, son las interacciones farmacológicas. El número de casos de rhabdomiólisis comunicados por millón de prescripciones para el gemfibrozil fue de 8.6 en asociación con las estatinas disponibles hoy, mientras que para el fenofibrato esta tasa fue de 0.58, es decir, un riesgo 15 veces menor.³⁰ La seguridad de la combinación de fenofibrato y estatinas también se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados

efectuados en pacientes con diabetes. El estudio ACCORD, que comparó la combinación de simvastatina y fenofibrato frente a simvastatina como monoterapia, no mostró diferencias significativas en cuanto a la elevación de la creatinfosfoquinasa (> 10 veces el límite superior normal) en ambos grupos.³¹ Asimismo, el estudio FIELD no informó casos de rabdomiólisis entre los pacientes tratados con la combinación de fenofibrato y estatinas.³² La razón para que el gemfibrozil produzca mayor riesgo de miopatía que el fenofibrato radica en la diferencia en cuanto a propiedades farmacocinéticas, ya que el gemfibrozil determina un incremento significativo del área bajo la curva de la concentración plasmática de la estatina asociada, mientras que el fenofibrato no ejerce este efecto.^{33,34}

Al igual que el fenofibrato, aunque con menos estudios clínicos y farmacocinéticos que lo avalen, las normas europeas recientes para el tratamiento del paciente diabético han considerado al bezafibrato otra opción terapéutica.³⁵

Otro punto discutible en el tratamiento de estos pacientes es si existe o no un beneficio cardiovascular al agregar fibrato al tratamiento previo con estatinas. Si bien los ensayos grandes que evaluaron esta hipótesis no pudieron demostrar la reducción del riesgo cardiovascular, el análisis de los subgrupos con un patrón de dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia) arrojaron resultados promisorios.^{36,37} Un gran ensayo en curso aportará información adicional sobre este dilema.³⁸ En nuestro estudio, aproximadamente dos tercios de los pacientes recibieron fibratos luego de conocer el resultado de laboratorio. Sin embargo, el uso de estatinas disminuyó levemente y la combinación de fibratos con estatinas no alcanzó el 25% de los casos. Además, en pocos pacientes se encontró una combinación no recomendada (gemfibrozil-estatinas).

Del mismo modo, se observó una muy baja utilización de ácidos grasos omega-3; además, debe considerarse que se prescribieron dosis inferiores a las recomendadas. Asimismo, menos del 40% de los sujetos recibió una indicación formal para realizar actividad física o fue derivado al servicio de nutrición.

El conocimiento de las características de este escenario clínico particular y las dificultades, las barreras o las limitaciones que los médicos tienen al momento de tratarlas podría mejorar considerablemente el tratamiento de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

Nuestro trabajo mostró que la presencia de hipertrigliceridemia grave en pacientes con DBT2 es posible. Además, se encontraron algunas causas secundarias en una proporción considerable de pacientes. Como sucede con otros escenarios en la prevención cardiovascular, las medidas terapéuticas instauradas por parte de los médicos fueron insuficientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 115:450-458, 2007.
2. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 104:984-991, 2009.
3. Christian JB, Bourgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalence of severe (500 to 2000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults. *Am J Cardiol* 107:891-897, 2011.
4. Tada H, Kawashiri MA, Nakahashi T, Yagi K, Chujo D, Ohbatake A, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 9:519-524, 2015.
5. Retterstøl K, Narverud I, Selmer R, Berge KE, Osnes IV, Ulven SM, et al. Severe hypertriglyceridemia in Norway: prevalence, clinical and genetic characteristics. *Lipids Health Dis* 16(1):115, 2017.
6. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 25:689-694, 2014.
7. Li Q, Hou C, Peng Y, Zhu X, Shi C, Zhang K, et al. Diabetes and younger age are vital and

- independent risk factors for acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia. *Biomed Res Int* 2019;2620750, Oct 2019.
8. Byrne A, Makadia S, Sutherland A, Miller M. Optimizing non-pharmacologic management of hypertriglyceridemia. *Arch Med Res* S0188-4409(17)30250-3, Dec 2017.
 9. Vrablik M, Česka R. Treatment of hypertriglyceridemia: A review of current options. *Physiol Res* 64(Suppl. 3):S331-S340, 2015.
 10. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol* 170:S16-S20, 2013.
 11. Bodort ET, Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br J Pharmacol* 153:68-75, 2008.
 12. März W, Dippel FW, Theobald K, Gorcyca K, Iorga ŞR, Ansell D. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis* 268:99-107, 2017.
 13. Alvarez Guisasola F, Mavros P, Nocea G, Alemao E, Alexander CM, Yin D. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab* 10(Suppl 1):8-15, Jun 2008.
 14. Gaziano TA. Accurate hypertension diagnosis is key in efficient control. *Lancet* 378:1199-1200, 2011.
 15. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, et al. Severe hypertriglyceridemia. Clinical characteristics and therapeutic management. *Clin Investig Arterioscler* 30:217-223, 2018.
 16. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, et al. Hipertrigliceridemia grave en pacientes obesos. *Rev Arg de Lípidos* 2(2):35-41, 2018.
 17. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 58:886-899, 2015.
 18. Lorenzo C, Hartnett S, Hanley AJ, Rewers MJ, Wagenknecht LE, Karter AJ, Haffner SM. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have distinct lipoprotein and apolipoprotein changes: the insulin resistance atherosclerosis study. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1622-1630, 2013.
 19. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* 63:1469-1479, 2014.
 20. Taskinen MR, Borén, J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 239:483-495, 2015.
 21. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Can J Diabetes* 44(1):53-60, Feb 2020.
 22. Jialal I, Amess W, Kaur M. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient. *Curr Diab Rep* 10:316-320, 2010.
 23. Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of gender differences in diabetes and obesity. *Adv Exp Med Biol* 1043:3-8, 2017.
 24. Pedragosa A, Merino J, Arandac JL, Galiana J, Godoy D, Panisello JM, et al. Perfil clínico de los pacientes con hipertrigliceridemia muy grave del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 25:8-15, 2013.
 25. Meiklejohn J, Connor J, Kypri K. The effect of low survey response rates on estimates of alcohol consumption in a general population survey. *PLoS One* 7(4):e35527, 2012.
 26. Maclennan B, Kypri K, Langley J, Room R. Non-response bias in a community survey of drinking, alcohol-related experiences and public opinion on alcohol policy. *Drug Alcohol Depend* 126:189-194, 2012.
 27. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study):

- A prospective epidemiological survey. *Lancet* 378:1231-1243, 2011.
28. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol* 23:2007-2018, 2016.
29. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet* 371:117-125, 2008.
30. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus Gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 95:120-122, 2005.
31. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366(9500):1849-1861, Nov 2005.
32. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 362:1563-1574, 2010.
33. Whitfield LR, Porcari AR, Alvey C, Abel R, Bullen W, Hartman D. Effect of gemfibrozil and fenofibrate on the pharmacokinetics of atorvastatin. *J Clin Pharmacol* 51:378-388, 2011.
34. González Santos P. The combinations of statins and fibrates: pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Investig Arterioscler Suppl* 1:7-11, 2014.
35. Cosentino F, Grant, PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 41:255-323, 2019.
36. Kim NH, Kim SG. Fibrates revisited: potential role in cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab J* 44:213-221, 2020.
37. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 217:492-498, 2011.
38. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 206:80-93, Dec 2018.

Efecto selectivo de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo lipídico

Selective effect of bariatric surgery on lipid metabolism

Dra. Marianela Ackerman¹, Dr. Edgardo Serra², Dr. Juan Patricio Nogueira³

¹ Cátedra de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) y Departamento de Nutrición y Diabetes, Centro de Endocrinología y Nutrición (CIEN), Corrientes, Argentina

² Departamento de Cirugía Bariátrica y Metabólica, Centro de Endocrinología y Nutrición (CIEN), Corrientes, Argentina

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

Resumen

Introducción: La cirugía bariátrica ha mostrado reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y la obesidad mórbida. También ha mejorado la dislipidemia del paciente resistente a la insulina. Nuestro objetivo fue evaluar si existe una diferencia en el perfil lipídico entre la técnica de bypass gástrico y la técnica de gastrectomía sleeve a los 18 meses de seguimiento.

Métodos: Estudio de observación en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica y a 18 meses de seguimiento. Se realizaron análisis antropométricos, de glucosa, insulina, hemoglobina glucosilada, lipoproteínas de baja y de alta densidad, triglicéridos y colesterol total.

Resultados: No se encontraron diferencias basales de la proporción de pacientes con hipertensión, diabetes, esteatosis y de sexo entre los grupos de cirugía bariátrica y gastrectomía sleeve. Se observó la reducción del nivel de triglicéridos a los 6 meses a favor de la gastrectomía sleeve frente a la cirugía bariátrica (108.60 ± 34.86 frente a 124.59 ± 44.58 , $p = 0.044$); en cambio, se halló disminución tanto de los niveles de las lipoproteínas de baja densidad a los 12 y 18 meses a favor del grupo de cirugía bariátrica frente a la gastrectomía sleeve (96.23 ± 24.33 frente a 107.83 ± 28.88 , $p = 0.025$; 90.98 ± 20.62 frente a 106.22 ± 31.48 , $p = 0.003$); la disminución de colesterol total se observó solo a los 18 meses a favor del grupo de cirugía bariátrica frente al grupo de gastrectomía sleeve (171.39 ± 25.058 frente a 186.89 ± 31.81 , $p = 0.005$).

Conclusión: La cirugía bariátrica ha mostrado ser más eficaz para reducir las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total en comparación con la gastrectomía sleeve, lo cual otorga un beneficio adicional a este procedimiento en relación con el perfil lipídico del paciente.

PALABRAS CLAVE: obesidad mórbida, cirugía bariátrica, triglicéridos, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, colesterol, resistencia a la insulina.

Abstract

Introduction: Bariatric surgery (BS) has shown to reduce cardiovascular morbidity and mortality in obesity. The BS has improved the dyslipidaemia of the insulin resistant patient, our objective was to evaluate if there was a difference in the lipid profile between the gastric bypass (GB) technique vs. the sleeve gastrectomy (SG) technique at 18 months of follow-up.

Methods: Observational study of obese patients undergoing BS at 18 months follow-up. Anthropometric, glucose, insulin, HbA1c, LDL, HDL, TG and CT analyzes were performed.

Results: No baseline differences were found in the proportion of patients with hypertension, diabetes, steatosis, and sex between the GB vs SG groups. A reduction of TG was observed at 6 months in favor of SG vs GB: 108.60 ± 34.86 vs. 124.59 ± 44.58 , $p = 0.044$), however, a decrease in both LDL levels was found at 12 and 18 months in favor of the GB vs. SG group: 96.23 ± 24.33 vs. 107.83 ± 28.88 , $p = 0.025$; 90.98 ± 20.62 vs 106.22 ± 31.48 , $p = 0.003$; the decrease in CT was observed only at 18 months in favor of the GB vs. SG group: 171.39 ± 25.058 vs. 186.89 ± 31.81 , $p = 0.005$.

Conclusion: GB has shown to be more effective in reducing LDL and CT levels compared to SG, which provides an additional benefit of GB in relation to the lipid profile of the patient.

KEYWORDS: obesity bariatric surgery; TG; LDL-C; cholesterol; insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes se asocian con mayor morbimortalidad cardiovascular, y este mayor riesgo cardiovascular está estrechamente relacionado con la aterosclerosis coronaria, cerebrovascular y de los miembros inferiores.¹

Dentro de los factores causales de este riesgo cardiovascular debemos citar a la dislipidemia aterogénica, característica de la resistencia a la insulina (RI): elevación de triglicéridos (TG) en ayunas y posprandial, disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento en particular de las lipoproteínas pequeñas y densas de baja de densidad (LDL).²

Varios estudios han demostrado que la cirugía bariátrica (CB) es actualmente el tratamiento más eficaz para la obesidad mórbida y sus comorbilidades.^{2,3} Ha demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad en un 33% en seguimientos a largo plazo, como en el estudio *Swedish Obese Subjects* (SOS).⁵ Entre los factores de buen pronóstico se ha demostrado que la reducción de los TG, la glucemia y el colesterol total (CT) en análisis multivariados, han sido marcadores tempranos de reducción de los eventos de cardiovasculares.⁶ En un trabajo previo mostramos que la disminución de los TG se produce a los 6 meses; en cambio, la disminución de las LDL y el CT se verifica a los 12 meses de la cirugía.⁷ Si bien con las técnicas de *bypass* gástrico (BG) y gastrectomía *sleeve* (GS) se logran reducciones similares de TG, se debate en la bibliografía sobre los cambios en los niveles de CT y LDL; por dicho motivo, se realizó este estudio longitudinal, de 18 meses de seguimiento, que evaluó los parámetros lipídicos de los pacientes operados por GS o BG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este análisis retrospectivo de los datos reunidos de manera prospectiva comprende a 108 pacientes tratados por obesidad mórbida en la Unidad de Cirugía Bariátrica del Centro de Nutrición, Endocrinología y Metabolismo (CIEN) en Corrientes, Argentina, durante 2 años. Todos los pacientes cumplieron con las pautas de la *Società Italiana Chirurgia dell'Obesità* (SICOB) para la CB,

con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m² o un IMC ≥ 35 kg/m² con comorbilidades. La técnica quirúrgica empleada incluyó el BG en Y de Roux y la GS. El seguimiento tras la cirugía se limitó a 18 meses.

Fueron excluidos los pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular ≤ 60 ml/min/1.73 m²), menores de edad o mayores de 65 años, embarazadas y aquellos sujetos con enfermedad grave que implicara compromiso vital. También fueron excluidos del presente estudio, los pacientes con seguimiento incompleto, datos faltantes o sometidos a una cirugía porque habían vuelto a aumentar de peso. Los datos clínicos y analíticos de todos los pacientes se recogieron tras la revisión de la historia clínica informatizada.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar para las variables continuas. Las variables categóricas se plasmaron en porcentaje. La distribución normal de las variables se confirmó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba de dos colas para las variables categóricas, así como la prueba de la *t* de Student y de ANOVA para las variables continuas. La relación entre las variables continuas se examinó mediante el análisis de regresión múltiple.

RESULTADOS

Se incluyeron pacientes sometidos a BG o a GS entre enero de 2017 y noviembre de 2019. Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

El seguimiento medio fue de 1.5 años. La evolución de los parámetros antropométricos y metabólicos del seguimiento luego de la cirugía se incluyen en la Tabla 2. Se observó la reducción de los TG y el aumento de las HDL en cada grupo de estudio (BG y GS) a partir de los 6 meses; solo se detectó disminución de las LDL y el CT a partir de los 12 y 18 meses solo en el grupo de BG.

Cuando los parámetros lipídicos se compararon entre los grupos (BG frente a GS) se observó mayor disminución de los TG en el grupo de GS frente

Tabla 1. Características clínicas y datos metabólicos basales de la población. Datos expresados mediante media ± desviación estándar o porcentaje.

| | Gastrectomía sleeve (n = 47) | Bypass gástrico (n = 61) |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Edad | 44.80 ± 12.49 | 45.88 ± 10.23 |
| Sexo (masculino) | 35.40% | 26.20% |
| Índice de masa corporal | 43.64 ± 7.71 | 44.96 ± 7.13 |
| Diabetes | 37.50% | 42.6% |
| Hipertensión | 60.40% | 55.70% |
| Esteatosis | 70.80% | 73.80% |
| Glucemia | 98.24 ± 10.31 | 100.17 ± 12.33 |
| Insulina | 20.35 ± 39.79 | 24.42 ± 18.04 |
| Hemoglobina glucosilada | 5.97% | 5.97% |
| Lipoproteínas de baja densidad | 123.50 ± 34.85 | 124.10 ± 33.24 |
| Lipoproteínas de alta densidad | 51.69 ± 10.44 | 47.04 ± 16.8 |
| Triglicéridos | 161.31 ± 83.57 | 173.49 ± 79.61 |
| Colesterol total | 194.96 ± 44.19 | 199.02 ± 34.21 |

Tabla 2. Características clínicas y datos metabólicos a los 6, 12 y 18 meses de seguimiento.

| | T0 | T6 | T12 | T18 |
|-------------|----------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| IMC-GS | 43.64 ± 7.71 | 32.59 ± 6.54 [#] | 29.4 ± 5.32 [§] | 28.58 ± 4.45 |
| IMC-BG | 44.96 ± 7.13 | 32.13 ± 4.87 [#] | 28.87 ± 5.39 [§] | 28.376 ± 4.46 |
| Insulina-GS | 20.35 ± 39.79 | 9.74 ± 1.23 [#] | 7.46 ± 2.66 | 6.30 ± 1.67 |
| Insulina-BG | 24.42 ± 18.04 | 8.50 ± 1.19 [#] | 7.58 ± 1.34 | 6.24 ± 0.94 |
| Glucemia-GS | 98.24 ± 23.12 | 88.12 ± 2.99 [#] | 85.74 ± 1.48 | 83.14 ± 1.38 |
| Glucemia-BG | 100.17 ± 12.33 | 87.36 ± 1.79 [#] | 83.32 ± 1.10 | 84.60 ± 1.12 |
| CT-GS | 194.96 ± 44.19 | 184.85 ± 31.05 [#] | 185.83 ± 32.85 | 186.89 ± 31.12 |
| CT-BG | 199.02 ± 34.21 | 174.82 ± 32.4 [#] | 174.39 ± 28.46 | 171.39 ± 29.18 [€] |
| LDL-GS | 123.50 ± 34.85 | 115.18 ± 30.37 | 107.83 ± 28.88 | 106.22 ± 31.48 |
| LDL-BG | 124.10 ± 33.24 | 110.52 ± 28.17 [#] | 96.23 ± 24.33 [†] | 90.98 ± 20.62 [€] |
| HDL-GS | 51.69 ± 10.44 | 53.04 ± 15.51 | 61.50 ± 11.08 [§] | 58.15 ± 10.91 |
| HDL-BG | 47.04 ± 16.8 | 55.08 ± 18.55 [#] | 56.50 ± 12.08 | 60.47 ± 9.12 |
| TG-BG | 161.31 ± 83.57 | 124.59 ± 44.57 [#] | 118.38 ± 42.13 | 101.5 ± 29.20 |
| TG-GS | 173.49 ± 79.61 | 108.60 ± 34.86 ^{#†} | 107.12 ± 36.77 | 108.23 ± 33.21 |

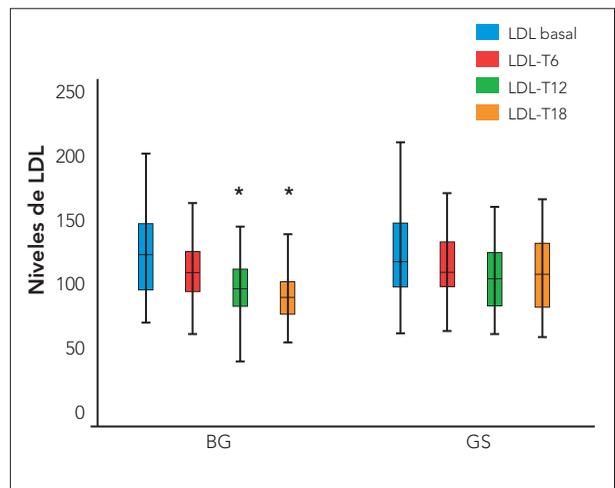
Datos expresados mediante media ± desviación estándar o porcentaje.

IMC, índice de masa corporal; BG, bypass gástrico; GS, gastrectomía sleeve; CT, colesterol total; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos.

p < 0.05 entre T6-T0 intragrupo; § p < 0.05 entre T12-T6 intragrupo; & p < 0.05 entre T18-T12 intragrupo; † p < 0.05 entre T6-T0 intergrupo; ‡ p < 0.05 entre T12-T6 intragrupo; € p < 0.05 entre T18-T12 intragrupo.

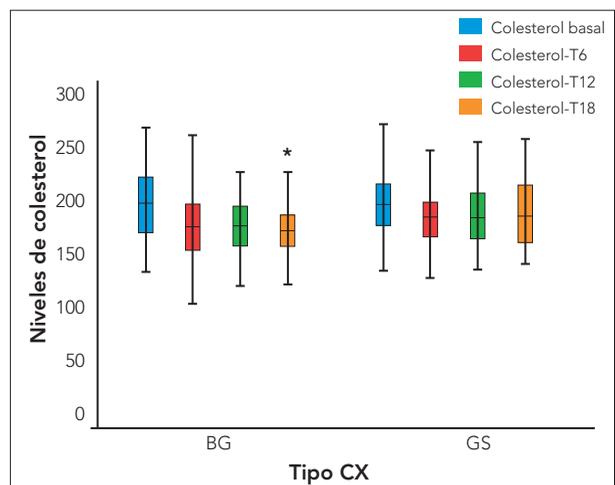
a BG solo a los 6 meses (Tabla 2); en cambio, el descenso de las LDL y el CT durante el seguimiento del estudio fue mayor en el grupo de BG a los 12 y 18 meses (representados en las Figuras 1 y 2).

Figura 1. Descenso de LDL según el tipo de cirugía.



LDL, lipoproteínas de baja densidad; BG, bypass gástrico; GS, gastrectomía sleeve; CX, cirugía.

Figura 2. Descenso del colesterol según el tipo de cirugía.



BG, bypass gástrico; GS, gastrectomía sleeve; CX, cirugía.

Finalmente, el análisis de regresión lineal múltiple por pasos mostró que la insulina predecía de forma independiente la reducción de las LDL a los 18 meses, lo que explicó el 62% de la reducción de forma positiva ($R_2 = 0.620$).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio ha mostrado la reducción temprana del nivel de TG a los 6 meses y una disminución

más tardía, tanto de las LDL como del CT, a los 12 y 18 meses de seguimiento. Nuestro equipo ha mostrado, en un trabajo de cinética de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) de origen hepático e intestinal, a los 6 meses de la CB, que los pacientes sometidos a GS tuvieron menor producción de apolipoproteínas (Apo) B-100 provenientes del hígado y menor producción de ApoB-48 provenientes del intestino.⁸ Probablemente, esta reducción de los TG y el aumento de las HDL, característicos de la dislipidemia del paciente con RI, se deba no solo a la reducción del contenido plasmático de la ApoC-III, sino también a la redistribución de la ApoC-III a los 6 y 12 meses de la cirugía.

Como demostramos en el trabajo de Maraninchi y colaboradores, la ApoC-III se distribuye de la fracción TRL a la fracción HDL.⁷ Entre los mecanismos que podrían explicar la mejoría lipídica debemos mencionar la disminución de la RI y de las calorías, propias de este procedimiento.⁹

En el estudio SOS, de mayor seguimiento, se obtuvo la mejoría de los parámetros lipídicos en el BG a los 2 y 10 años de seguimiento.¹⁰ La proporción de la resolución de los parámetros lipídicos en su conjunto (LDL, TG y HDL) fue mayor en el BG (40%) frente a la GS (20%) en estudios aleatorizados como el SLEEVEPASS, trabajo que utilizó como valor de corte de LDL 1.15 g/dl.¹¹

Uno de los posibles mecanismos por los cuales hay mayor reducción de LDL en el grupo de BG se debe a la menor absorción intestinal de colesterol mostrada por la menor concentración plasmática de sitosterol y campesterol (marcadores de absorción); paralelamente, el hígado sintetiza mayor contenido de colesterol, expresado por la elevación de latosterol (marcador de síntesis). Junto con esta secreción de colesterol hay mayor depuración biliar de colesterol por conversión enzimática de colesterol a 7-alfa-OH-colesterol y 27-OH-colesterol.¹²

En nuestro trabajo, la disminución de las LDL se asoció en un 62% con la reducción de la insulina. Esta caída se tradujo como un aumento en la sensibilidad a la insulina. Es importante recordar que la insulina es un regulador fisiológico del receptor de LDL,¹³ lo que podría explicar la mayor depuración de LDL.

CONCLUSIÓN

La CB ha mostrado reducir la mortalidad cardiovascular y mejorar la dislipidemia. Ambas técnicas, BG y GS, mejoran los niveles de TG y HDL, pero solamente el BG mejora los niveles de LDL, lo que podría otorgar un beneficio extra a la hora de elegir la técnica quirúrgica para los pacientes que cursen con hipercolesterolemia previa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 59:207-223, 2004.
2. Nogueira JP, Brites FD. Role of enterocytes in dyslipidemia of insulin-resistant states. *Endocrinol Nutr* 60(4):179-189, Abr 2013.
3. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med* 370(21):2002-2013, 22 May 2014.
4. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. *N Engl J Med* 376(7):641-651, 2017.
5. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 307(1):56-65, 4 Ene 2012.
6. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357(8):741-752, 23 Ago 2007.
7. Maraninchi M, Padilla N, Béliard S, Berthet B, Nogueira J-P, Dupont-Roussel J, et al. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. *J Clin Lipidol* 11(2):495-506.e3, Abr 2017.
8. Padilla N, Maraninchi M, Béliard S, Berthet B, Nogueira J-P, Wolff E, et al. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, nondiabetic humans.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 34(10):2330-2337, Oct 2014.

9. Sjöström CD, Lystig T, Lindroos AK. Impact of weight change, secular trends and ageing on cardiovascular risk factors: 10-year experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 35(11):1413-1420, Nov 2011.

10. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 351(26):2683-2693, 23 Dic 2004.

11. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: The SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA* 319(3):241-254, 2018.

12. Benetti A, Del Puppo M, Crosignani A, Veronelli A, Masci E, Frigè F, et al. Cholesterol metabolism after bariatric surgery in grade 3 obesity: Differences between malabsorptive and restrictive procedures. *Diabetes Care* 36(6):1443-1447, Jun 2013.

13. Vergès B. Dyslipidemia in type 1 diabetes: A masked danger. *Trends Endocrinol Metab* 31(6):422-434, Jun 2020.

Fisiopatología y tratamiento de la hiperlipidemia en la glucogenosis tipo I-a

Pathophysiology and treatment of hyperlipidemia in glycogenosis type I-a

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. María E. Pérez Torre²

¹ Médica pediatra. Experta en Lípidos, SAL. Directora del Grupo Dislipidemias, Buenos Aires, Argentina.

² Médica pediatra. Experta en Lípidos, SAL. Coordinadora del Grupo Dislipidemias, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La glucogenosis tipo I-a es una enfermedad hereditaria de carácter recesivo, poco frecuente, que altera el metabolismo del glucógeno y cursa con dislipidemia secundaria grave. Se debe a mutaciones en los genes que codifican la enzima glucosa-6-fosfatasa (G-6-P), que resulta clave para el mantenimiento de la glucemia¹ y la homeostasis entre comidas.² Desde la infancia se observa retraso del crecimiento y baja tolerancia al ayuno, con hepatomegalia por acumulación del glucógeno y la grasa.³ La incidencia anual es de aproximadamente 1/100 000 nacimientos.⁴

La hipoglucemia en presencia de acidosis láctica, hepatomegalia y dislipidemia son rasgos patognomónicos de esta glucogenosis.⁵ Si bien las hiperlipidemias forman parte del campo de estudio de diferentes especialidades, el compromiso del metabolismo lipídico que genera esta enfermedad debe ser analizado y tenido en cuenta por los lipidólogos en forma interdisciplinaria.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 24 años con hiperlipidemia mixta grave, tratada con 10 mg de rosuvastatina y 200 mg de fenofibrato. El diagnóstico de glucogenosis I-a

se confirma por biopsia hepática percutánea a los 18 meses de vida. A los 6 meses comienza con mala progresión de peso, somnolencia, vómitos recurrentes, asociados con hipoglucemia, acidosis láctica y protrusión abdominal por hepatomegalia. Desde la sospecha diagnóstica se prohíbe el consumo de hidratos de carbono simples, azúcares y frutas. Actualmente, recibe 70 g de almidón de maíz crudo, diluido en agua, cada 4 h (día y noche), además de alopurinol, calcio y suplementos vitamínicos. En la actualidad presenta hepatomegalia moderada, adecuada evolución madurativa, peso y talla < P: 85, control de grosor de la íntima y media en carótida < 7 mm y controles cardiológicos anuales dentro de los límites normales. Practica hockey sobre césped tres veces por semana desde la infancia. A pesar de la administración del almidón crudo y del adecuado cumplimiento de las pautas nutricionales, ha presentado valores muy elevados de triglicéridos (con un registro máximo de 787 mg/dl) e hipercolesterolemia grave (326 mg/dl fue el valor máximo registrado) y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) por encima de 170 mg/dl; con el tratamiento farmacológico se logran disminuir ambos valores por debajo de 200 mg/dl en los controles periódicos.

DISCUSIÓN

La glucogenosis I-a es un trastorno metabólico que produce una acumulación hepática excesiva de glucógeno y la activación de vías alternativas responsables de los cuadros de hiperlactacidemia, hiperuricemia e hipertrigliceridemia.³⁻⁷

Palabras clave: glucogenosis tipo I-a, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia. Las autoras declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

Recibido en junio de 2020 – Aceptado en junio de 2020

Correspondencia:

Dra. Silvina Cuartas. E-mail: doctoracuartas@gmail.com

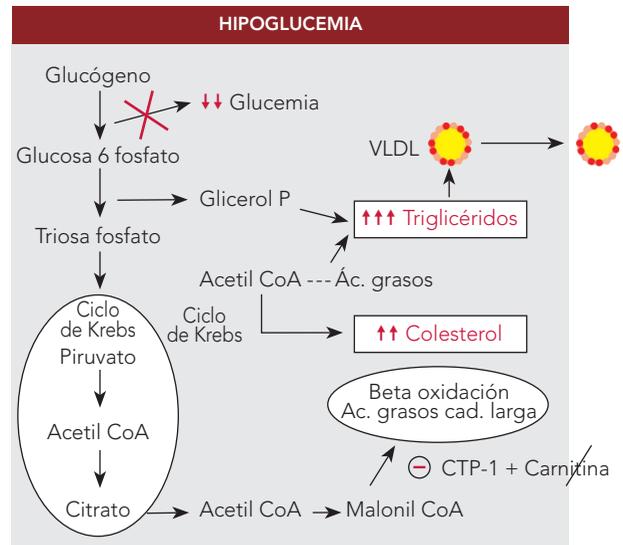
La enfermedad se manifiesta desde el nacimiento; en este caso, la hepatomegalia se sospechó por marcada protrusión abdominal, a partir de los 6 meses, asociada con hipoglucemia inducida por ayuno,^{3,4} que puede provocar convulsiones, aunque la precocidad del diagnóstico evitó que estas ocurrieran (Tabla 1). La disfunción de la G-6-P es un paso clave en la regulación de la glucemia, dado que es la encargada de hidrolizar la glucosa 6 fosfato en el citoplasma celular y constituye el paso final de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.²⁻⁴ Debido a este bloqueo metabólico, galactosa, fructosa, glicerol, sorbitol y sacarosa no se metabolizan a glucosa.⁸

El tratamiento de esta glucogenosis tiene como objetivo principal evitar la hipoglucemia y las manifestaciones secundarias con una dieta fraccionada mediante comidas frecuentes y la administración de almidón crudo por vía oral (incluida la administración nocturna).⁴ Se utiliza fécula de maíz, de 1.6 a 2.5 g/kg, como fuente de glucosa, inicialmente cada 3 o 4 h,⁴ que permite prolongar el tiempo de euglucemia entre comidas,³⁻⁶ además de una dieta hipograsa, normoproteica y con hidratos de carbono de absorción lenta que contribuyen a evitar la acidosis.⁴

Durante el ayuno se produce la acumulación intracelular de la glucosa 6 fosfato con derivación secundaria a la glucólisis y a la ruta de las pentosas fosfato. La glucólisis aumenta la producción de acetil-CoA, la lipogénesis y la malonil-CoA. Esta última inhibe la carnitina palmitoiltransferasa I CPT I que media el transporte de ácidos grasos

de cadena larga a través de la membrana mitocondrial para su beta oxidación, uniéndolos a las moléculas de carnitina (Figura 1). Es por este motivo que, a lo largo de la infancia, para evitar que la restricción de lípidos afecte el crecimiento, se recomienda una dieta reducida en grasas, complementada con triglicéridos de cadena media, que pueden ser metabolizados en las mitocondrias, independientemente del ciclo de la carnitina.⁴⁻⁹

Figura 1. Fisiopatología de la hiperlipidemia en la glucogenosis tipo I-a.



Adaptado de 4, 8, 9.
VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; CTP-I, carnitina palmitoiltransferasa I.

Tabla 1. Presentación clínica y alteraciones bioquímicas específicas de la glucogenosis I-a.³⁻⁹

| Síntomas clínicos | Laboratorio |
|----------------------|---|
| Palidez | Hipoglucemia (en ayunas) |
| Vómitos | Hiperlactecemia |
| Somnolencia | Hiperuricemia |
| Temblores | Elevación de las enzimas hepáticas (leve) |
| Protrusión abdominal | Acidosis (bicarbonato bajo) |
| Hepatomegalia | Hipertrigliceridemia |
| Convulsiones | Hipercolesterolemia |
| Falta de crecimiento | |

Específicamente, los pacientes con glucogenosis I-a presentan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia graves, con elevación del colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDL).¹⁻⁹ Esto se debe al aumento de la lipogénesis *de novo* y a una menor tasa de conversión de VLDL o VLDLc en IDL.⁸ El incremento de las concentraciones lipídicas es semejante al observado en los pacientes con riesgo significativo de aterosclerosis. Sin embargo, la información acumulada sugiere que los pacientes con esta enfermedad no tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica,¹⁻¹⁰ pero se desconoce la razón. Por lo tanto, la intervención preventiva debe focalizarse en normalizar los triglicéridos para reducir el riesgo de pancreatitis.⁴

La valoración del nivel de triglicéridos se considera el parámetro más útil en pacientes con esta enfermedad,

dado que permite garantizar un adecuado control metabólico.⁷ Su elevación suele observarse durante la adolescencia, cuando se registra una tendencia a transgredir las recomendaciones.⁵⁻⁷ El *European Study on Glycogen Storage Disease Type I* estableció que la frecuencia de los controles del perfil lipídico para asegurar un adecuado seguimiento debe realizarse acorde con la edad del paciente: cada 2 meses (0 a 3 años), cada 3 meses (3 a 20 años) y cada 6 meses en los adultos.¹⁰ Este estudio analizó en forma retrospectiva las concentraciones lipídicas de 231 pacientes con el tipo I-a en comparación con el grupo I-b y concluyó que la hipercolesterolemia y la trigliceridemia son más prevalentes y graves en los pacientes con glucogenosis I-a.¹⁰

En 2010, la Asociación de Enfermedad por Almacenamiento de Glucógeno informó que existe una relación positiva entre la hipertrigliceridemia grave y la mayor prevalencia de adenomas hepáticos.⁴⁻⁷ Para estadificar el riesgo se dividió a los pacientes en dos grupos: ≤ 500 mg/dl y por encima de ese valor.⁷ Este punto de corte coloca al caso analizado en el grupo con riesgo potencial e impone la necesidad de trabajar preventivamente en el cumplimiento de la alimentación fraccionada, las pautas nutricionales y la adhesión al tratamiento con fenofibrato.

A partir de 1974, con el uso de la gastroclisis nocturna, y desde 1984, cuando el tratamiento dietario con almidón crudo estuvo disponible, disminuyó la morbimortalidad y el foco de atención se desplazó a la prevención de complicaciones a largo plazo (principalmente, hepáticas y renales),⁴⁻⁷ para lo cual es necesario un enfoque interdisciplinario. El pronóstico de esta enfermedad es favorable, pero depende de la edad de diagnóstico, el tratamiento oportuno y el buen control metabólico a lo largo de la vida.³ Un adecuado control glucémico mejora las alteraciones metabólicas y los parámetros clínicos, aunque persista la hiperlipidemia, que solo responde parcialmente a las pautas nutricionales.⁴

CONCLUSIONES

La alimentación fraccionada y el tratamiento nutricional son la piedra angular para el tratamiento de la hiperlipidemia por glucogenosis tipo I-a. Los objetivos principales son evitar la hipoglucemia manteniendo niveles de glucosa > 70 mg/dl y

asegurar un estricto control metabólico, que permita la prevención y la detección temprana de complicaciones asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Geberhiwot T, Alger S, McKiernan P, Packard C, Caslake M, Elias E, et al. Serum lipid and lipoprotein profile of patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *J Inher Metab Dis* 30(3):406, 2007.
2. Chou J, Mansfield B. Gene therapy for type I glycogen storage diseases. *Curr Gene Ther* 7(2):79-88, 2007.
3. Daza Cárdenas J. Enfermedad de von Gierke: nuevas tendencias en el manejo. *Revista Med* 20(2):60-64, 2012.
4. Cornejo EV, Raimann BE Glucogenosis tipo I y III. *Rev Chil Nutr* 33(2):135-141, 2006.
5. Froissar R, Piraud M, Mollet Boudjemline A, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6:27, 2011.
6. Flores-Alvarado L, Ramírez-García S, Domínguez-Rosales J, Palomar-Llamas A, Villa-Ruano N, Zurita-Vásquez G, et al. Serie de casos de glucogenosis con hiperlipidemias. *Salud y Administración* 1(1):35-38, 2014.
7. Derks T, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 38(3):537-543, 2015.
8. Bandasma R, Prinsen B, de Sanin Van-der Velden M, Rake J, Boer T, Smit G, et al. Increased of novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into IDL particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type Ia. *Pediatr Res* 63(6):702-707, 2008.
9. Varas S. Glucogenosis. En: *Química biológica patológica*; 16-20. 2017.
10. Rake J, Visser G, Labrune P, Leonard J, Ullrich K, Smit P. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. *European Study on Glycogen Storage Disease Type I. Eur J Pediatr* 161:112-119, 2002.

Reglamento de publicaciones

La Revista Argentina de Lípidos, de publicación semestral, constituye la revista oficial de la Sociedad Argentina de Lípidos. Su principal objetivo es promocionar la investigación de todos los aspectos relacionados con la lipidología entre las diferentes especialidades médicas. En ella se publican artículos científicos originales, editoriales, originales breves, actualizaciones bibliográficas, revisiones, casos clínicos, así como cualquier información relevante para la lipidología y las áreas relacionadas.

Los manuscritos pueden enviarse, en español, a: revistaargentinadelipidos@gmail.com

La Revista Argentina de Lípidos no cobra cargo alguno por costos de procesamiento de los artículos ni por el envío de artículos a los autores.

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

Artículos Originales: En esta sección se incluirán investigaciones originales en etiología, fisiopatología, patología, epidemiología, aspectos clínicos, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Se considerarán para la publicación estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, ensayos controlados aleatorizados y metanálisis. El artículo deberá tener las siguientes secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusión. El texto puede tener, como máximo, 3500 palabras, sin incluir la bibliografía y el resumen. Todo artículo original deberá tener un resumen con un máximo de 250 palabras con las siguientes secciones: Introducción y objetivos, Métodos, Resultados, Conclusión. Deberá también tener un resumen en inglés. Se aceptarán un máximo de 30 referencias. Se aceptarán un máximo de seis tablas o figuras.

Artículos Originales Breves: En esta sección se aceptan artículos originales con un número restringido de pacientes o muestra. El artículo debe tener los mismos encabezados que los mencionados para los artículos originales. El texto puede tener, como máximo, 1200 palabras, sin incluir la bibliografía y el resumen. Las características del resumen serán similares a las detalladas para los artículos originales. La cantidad máxima de citas será de 12. Las tablas y figuras no pueden ser más de tres en total.

Casos clínicos: Para esta sección podrán enviarse casos o serie de casos que por sus características adquieren relevancia académica. Se describirá el caso clínico (texto libre no estructurado), en un máximo de 800 palabras, seguido de una discusión con un máximo de 500 palabras. Se podrán incluir hasta un máximo de tres tablas o figuras y 10 citas para la discusión. No debe incluirse un resumen.

Editoriales: Tendrán como referencia alguno de los artículos publicados en el mismo número de la revista. Siempre se encargan por el Comité Editorial. Tendrá un máximo de 1500 palabras y 20 citas bibliográficas. No incluyen tablas o figuras.

Actualizaciones bibliográficas: Esta sección solo se desarrollará por invitación del Comité Editorial. Los autores deberán resumir en un máximo de 500 palabras los resultados principales de un artículo científico previamente publicado, seguido de un comentario con un máximo de 500 palabras. Se podrán utilizar hasta seis citas para el comentario.

Revisiones: Las revisiones sobre temas actuales que reflejen un progreso en diferentes ámbitos relacionados con la lipidología se solicitarán por parte del Comité Editorial a especialistas reconocidos. Tendrán un máximo de 5000 palabras, 40 citas bibliográficas y seis tablas o figuras. Incluirá un resumen en español y en inglés con un máximo de 250 palabras.

Cartas al Editor: Para esta sección se considerarán las cartas relacionadas con artículos publicados en la revista. Las cartas deben recibirse en un plazo de cuatro semanas desde la publicación del artículo. Pueden tener un máximo de 600 palabras, una tabla o una figura, y no más de cinco referencias bibliográficas.

Artículos Especiales: El Comité Editorial se reserva la invitación para desarrollar artículos especiales que no encuadren en las categorías anteriormente descriptas. La publicación de guías de práctica clínica o artículos de consenso también se incluyen en esta sección.

b) Duplicación de una publicación

Una publicación duplicada es aquella cuyo material coincide sustancialmente con una publicación previa. La Revista Argentina de Lípidos no recibirá trabajos cuyo contenido se haya publicado previamente, en su totalidad o en parte, o cuyo contenido se haya enviado a otro sitio para publicación. Cuando así suceda, el trabajo presentado será rechazado.

c) Privacidad de los pacientes

No pueden incluirse en los manuscritos, fotografías u otros detalles que contribuyan a identificar al paciente, a menos que esta información sea indispensable para la publicación, en cuyo caso el paciente o el padre o el tutor, en el caso de menores de edad, deben expresar su consentimiento por escrito.

d) Autoría

El máximo número de autores será de ocho para los artículos originales y originales breves. En el caso de los casos clínicos, el número máximo de autores será de seis. Asimismo, para las cartas al editor, se aceptarán hasta tres autores. En los artículos enviados por invitación (editoriales, revisiones, artículos especiales), el Comité Editorial se reserva la determinación de la cantidad de autores para cada publicación. Cada autor deberá haber participado suficientemente en el trabajo para estar en condiciones de hacerse responsable públicamente de su contenido. Los participantes que no cumplan con dicho criterio, podrán optar por ser nombrados en los agradecimientos.

e) Arbitraje

El Comité Editorial de la Revista Argentina de Lípidos evaluará si el trabajo enviado es de interés. En el caso de que así lo fuera, el artículo, sin el nombre de los autores ni del centro/organización participante, se enviará a dos o tres árbitros expertos en el tema, quienes en un plazo máximo de 30 días deberán realizar sus análisis y enviar los comentarios. El trabajo puede ser rechazado o aprobado por ambos revisores; si el artículo necesitara cambios, los comentarios de los árbitros serán enviados al autor responsable para la corrección por sus autores. Los comentarios escritos del árbitro serán anónimos. Los autores deberán enviar la versión corregida acompañada de una carta con las respuestas detalladas a los comentarios de los revisores. Una vez recibida estas correcciones serán reenviadas nuevamente a los árbitros para evaluar o no su aceptación final.

SECCIÓN II

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Carta de presentación

Esta deberá explicar las razones del trabajo, destacando lo novedoso o el interés académico. Deberá incluir el formato en el cual se quiere publicar el artículo. Del mismo modo, aclarar que todos los autores han participado y están de acuerdo con la publicación, que el artículo no fue publicado previamente o se encuentra en proceso de evaluación en otro sitio y, si existieran, los conflictos de intereses.

Manuscrito

a) **Cuestiones de estilo:** utilizar como fuentes Arial o Times New Roman 10 o 12; interlineado doble; numerar las hojas.

b) **Unidades de medida:** se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. Abreviaturas, siglas o acrónimos: Se evitará su uso en el título y en el resumen. Sólo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.

c) **Primera hoja:** Todo manuscrito deberá incluir una primera hoja en la cual figurará el título en español y en inglés. El título debe ser conciso e informativo. A continuación, se enumerarán los autores: nombre y apellidos completos, con los datos de filiación (servicio, hospital, institución, etc.). Finalmente, deberá colocarse en la primera hoja los datos del autor que recibirá la correspondencia: Nombre completo, teléfono, dirección postal y correo electrónico.

d) **Segunda hoja:** En el caso que corresponda, se incluirá un resumen en español, con un máximo de 250 palabras. Deben evitarse las abreviaturas y no deben colocarse citas bibliográficas. El resumen será estructurado (véase Sección I). Al finalizar el resumen, se colocarán entre tres y ocho palabras clave. Estas deberán ser consultadas en el Medical Subject Heading (MeSH) de la National Library of Medicine (disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi) o su versión en español, DECS disponible en www.decs.bvs.br/E/homepagee.htm.

e) **Tercera hoja:** Resumen y palabras clave en inglés. Deberá representar fielmente el resumen en español. El máximo número de palabras es 250. Deberá tener los mismos apartados del resumen en español y al final las palabras clave en inglés.

f) **Manuscrito:** A continuación, se desarrollará el manuscrito. Véanse los apartados correspondientes para las publicaciones estructuradas en la Sección I. Al final del texto, podrán colocarse, si los hubiere, los agradecimientos y los conflictos de intereses.

g) **Bibliografía:** Se limitará a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione en el trabajo, colocándolas en el texto como superíndice. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, se completará con la expresión "et al.". Los títulos de las revistas serán abreviados de acuerdo al Index Medicus (en www.nlm.nih.gov). En el caso de capítulos de un libro, se deberá citar: autores, título del capítulo, editores, título del libro, ciudad, editorial y páginas. De utilizarse una cita correspondiente a material electrónico, deberá citarse autores, nombre del artículo, nombre del sitio, año, seguido de la expresión "disponible en:<http://www?>".

h) **Tablas:** Deberán ser presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, según el orden en que sean citadas en el texto. Las tablas no deben duplicar información que ya está presente en el texto principal. Deben poseer un título explicativo y notas aclaratorias al pie. Todas las abreviaturas de la tabla no estandarizadas deben explicarse.

i) **Figuras:** Deben tener buena calidad de definición y ser editables (que permitan corregirse). Serán numeradas correlativamente con una leyenda explicativa en hoja aparte. Los títulos y las explicaciones detalladas se colocan en el texto de las leyendas y no en la ilustración misma. Las figuras o ilustraciones deberán enviarse en archivos aparte. Se recomiendan los formatos TIFF o JPEG, preferentemente, con una resolución no inferior a 300 dpi. Al final del manuscrito, deberá identificarse las leyendas de las figuras.